

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-191530

(43)Date of publication of application : 11.07.2000

(51)Int.Cl.

A61K 31/395
A61P 25/14
A61P 25/16
A61P 25/18
A61P 25/22
A61P 25/24
A61P 25/28
A61P 25/30
A61P 25/08
A61P 43/00
// C07D491/153
(C07D491/153
C07D225:00
C07D317:00)

(21)Application number : 11-000205

(71)Applicant : TORAY IND INC
ZONGO KUSHUEYUEN CHENDO SENU
IENCHUSO

(22)Date of filing : 04.01.1999

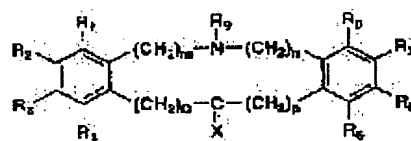
(72)Inventor : TOKUDA MASAHIKO
KAWABE NORIO
HANAMURA HIDEKO
TIEN JUN
FU SHAOHON
DAIN LEESHEN

(54) SIGMA-RECEPTOR AGENT CONTAINING PROTOPINE TYPE ALKALOID

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject agent, having activity to couple itself with σ -receptor in a peculiar manner, and useful for the treatment of mental disorders in which σ -receptor is involved, mainly mental diseases and schizophrenia, by incorporating a specific protopine type alkaloid.

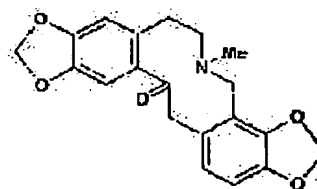
SOLUTION: This agent contains a compound shown by formula I [R1 to R8 are each H, hydroxy, a 1-6C alkoxy or the like, or the one forming methylenedioxy with the adjacent one; X is O or shown by formula II; R9 is a 1-6C alkyl, 2-6C alkenyl or 3-8C cycloalkyl; and (m), (n), (o) and (p) are each 0 to 5], e.g. the one shown by formula III. The compound shown by formula I is obtained by separating, by column chromatography, dried and methanol- extracted *Corydalis impatiens* (Pall). Fish, a medicinal plant naturally growing in China's Szechwan Province, assessing the fractions for their σ -receptor coupling inhibiting activity, repeating separation and activity assessment procedures, and finally purifying and isolating it as the single component. It may also be obtained by known synthetic procedure. It is to be administered normally at 0.1 to 500 mg a day for an adult.



I



II



III

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-191530

(P2000-191530A)

(43) 公開日 平成12年7月11日 (2000.7.11)

(51) Int. Cl.	識別記号	F I	キーワード (参考)
A 6 1 K 31/395		A 6 1 K 31/395	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/14		31/00	6 2 6 E
25/16			6 2 6 F
25/18			6 2 6 G
25/22			6 2 6 K
審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全6頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平11-205	(71) 出願人	000003159 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
(22) 出願日	平成11年1月4日 (1999.1.4)	(71) 出願人	594050809 ゾンゴー ケーシュエユエン チェンドウ センウ イエンチュウソウ 中華人民共和国、スーツァンセン、チェン ドウス、レンミンナンルー 4-9
		(72) 発明者	徳田 昌彦 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会 社基礎研究所内
		(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬 (外3名)
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 プロトビン型アルカロイドを含んでなるαレセプター作用薬

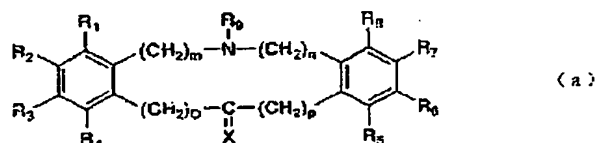
(57) 【要約】

【課題】 新規な精神疾患治療剤の提供。

【解決手段】 式 (1) a により示され、 $R_1 \sim R_6$ が水素原子、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシもしくは $C_1 \sim C_6$ のアシルオキシ、または $R_1 \sim R_6$ の内隣り合った2個で形成するメチレンジオキシを表し；Xは*

* Oまたは式 (1) b であり； R_7 は $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_2 \sim C_6$ のアルケニル、または $C_3 \sim C_6$ のシクロアルキルを表し、m, n, o 及びpは0または1～5までの整数を表すプロトビン型アルカロイドを有効成分とするαレセプター作用薬。

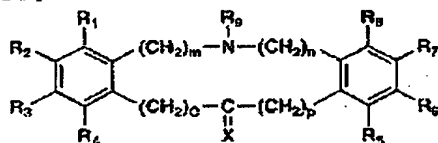
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)：

【化1】



(式中、R₁～R₈は水素原子、ヒドロキシ、C₁～C₁₀のアルコキシもしくはC₁～C₆のアシルオキシ、またはR₁～R₈の内隣り合った2個で形成するメチレンジオキシを表し；XはOまたは次の式：

【化2】



を表わし；R₉はC₁～C₆のアルキル、C₂～C₆のアルケニル、またはC₂～C₆のシクロアルキルを表し；そしてm、n、o及びpは0または1～5の整数を表す）により表わされるプロトピン型アルカロイドを有効成分とするαレセプター作用薬。

【請求項2】 対象疾患がストレス、不安、抑鬱、精神病又は精神分裂症である請求項1に記載のαレセプター作用薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はαレセプターに特異的に結合する活性を有するプロトピン型アルカロイドの医薬用途に関する。

【0002】

【従来の技術】抗精神病薬は精神分裂症の治療だけでなく、脳血管障害、および老年期痴呆における問題行動（攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄など）の治療に用いられている。例えば精神分裂症患者では脳内ドーパミン神経系機能が過活動となっていることが知られているので、従来の抗精神分裂症薬はドーパミン受容体を遮断することを目的として開発され、代表的なものとしてハロペリドールやクロロプロマジン等がある。

【0003】しかしながら、これら従来の抗精神分裂症薬はパーキンソン症状、アカシジア、急性ジストニア等の錐体外路性副作用が高頻度で起こり、さらには長期投与により、難治性の遅発性ジスキネジアを引き起こすことなどが大きな問題となっている。また、これら従来の抗精神分裂症薬では改善されない症例も多い。

【0004】この問題を解決するため近年の抗精神病薬の開発では、従来の薬効の作用機序とは全く異なった側面からのアプローチがなされている。その1つがαレセプターアンタゴニストである。例えば副作用の少ない抗

精神分裂症薬として開発が進められているリムカゾール（特開昭55-64585号）やBMY-14802（英国特許第2155925）等はいずれもαレセプターに親和性を有することが明らかになっている。

【0005】また米国特許第4588728号明細書にはシス-9-[3-(3,5-ジメチルピペラジニル)プロピル]カルバゾールによる精神病の治療が記載されている。米国特許第4709094号明細書には1,3-二置換グアニジン並びに精神障害および慢性の精神障害と関連した幻覚の診断と治療における、それら置換グアニジンの利用が開示されている。米国特許第4929734号明細書にはN-置換-1-(1,2,3,6-テトラヒドロ-3-ピリジニル)オキシムおよび精神病、精神障害の治療における、それらの利用が開示されている。米国特許第5061728号明細書には4-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミド誘導体の精神障害等の治療における利用が記載されている。これら全ての化合物はαレセプターリガンドとして親和性を有する。

【0006】一方、αレセプターリガンドの生化学は、薬理学的および臨床的な面においてB. L. ラーゼント等（Eur. J. Pharmacol., 145, 345（1988））およびS. I. ドイツェ等（Clinical Neuropharmacology, 11, 105（1989））によって説明されている。しかし、先述したこれらの化合物の薬効、および副作用などの点で十分な知見が得られていないのが現状である。

【0007】

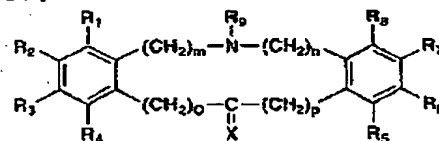
【発明が解決しようとする課題】本発明は錐体外路障害を生じることなく、αレセプターを介して作用し、更にαレセプターに対し親和性を有する新しいタイプの抗精神病薬として、特にαレセプター関連の精神障害、主として精神障害および精神分裂症の治療に有用であるプロトピン型アルカロイドを提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、種々の天然物について、それらの薬理作用を広く検討したところ、下記的一般式(1)で示されるプロトピン型アルカロイドがαレセプターに高い親和性を持つことを見出した。本発明は上記の知見に基づいて完成されたものである。即ち本発明は一般式(1)：

【0009】

【化3】



【0010】(式中、R₁～R₈は水素原子、ヒドロキ

シ、C、 \sim C、のアルコキシもしくはC、 \sim C、のアシルオキシ、またはR、 \sim R、の内隣り合った2個で形成するメチレンジオキシを表し；XはOまたは次の式：

【0011】

【化4】



【0012】を表わし；R、はC、 \sim C、のアルキル、C、 \sim C、のアルケニル、またはC、 \sim C、のシクロアルキルを表し；そしてm、n、o及びpは0または1～5までの整数を表す）により表わされるプロトピン型アルカロイドを有効成分として含有する。αレセプター作用薬を提供するものである。αレセプター作用薬とは、αレセプターに親和性を有し、αレセプターが関与する疾患の治療に有用な薬剤である。前記疾患の具体例としてはストレス、不安、抑鬱、精神病および精神分裂病が挙げられる。

【0013】

【発明の実施の形態】本発明の化合物は、天然物から分離・精製することができる。即ち、中国四川省に自生する薬用植物である蒼北貫衆（*Corydalis im-patiens* (Pall.) Fish）の乾燥植物のメタノール抽出物をカラムクロマトグラフィーにより分離し、得られた分画のαレセプター結合阻害活性（1次スクリーニング）の評価を行い、更に分離と活性評価を繰り返しながら活性成分を追跡・分離していき、最終的に単一成分として精製・単離する。

【0014】または本発明の化合物は公知の方法を用いて合成することも出来る。本発明の一般式（1）においてXはOまたは次の式：

【化5】



【0015】により表わされ、R、 \sim R、は同一または異なっているもよい。C、 \sim C、のアルコキシとしてメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ及びブトキシが好ましい。C、 \sim C、のアシルオキシとしてアセトキシ及びプロパノイルオキシが好ましい。また、R、 \sim R、の内隣接する2個が一緒になって構成されるメチレンジオキシも好ましい。

【0016】R、のC、 \sim C、のアルキルとしてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル及びヘキシルが好ましい。C、 \sim C、のアルケニルとしてはビニル、1-プロペニル、2-プロペニル及びイソプロペニルが好ましく、C、 \sim C、のシクロアルキルとしてはシクロペンチル及びシクロヘキシルが好ましい。m、n、o及びpとしては0、1又は2が好ましい。特にmが2であり、nが1であり、oが0であり、そしてpが1である化合物が好ましい。

【0017】プロトピン型アルカロイドとして挙げられ

る化合物は、プロトピン（R、 \sim R、 \sim R、及びR、がHであり、R、とR、が一緒になって-OCH₃、O-を形成し、R、とR、が一緒になって-OCH₃、O-を形成し、XがOであり、R、がCH₃であり、mが2であり、nが1であり、oが0であり、pが1である）、クリプトピン（R、 \sim R、 \sim R、及びR、がHであり、R、およびR、がOCH₃であり、R、とR、が一緒になって-OCH₃、O-を形成し、XがOであり、R、がCH₃であり、mが2であり、nが1であり、oが0であり、pが1である）、ジヒドロクリプトピン（R、 \sim R、 \sim R、及びR、がHであり、R、及びR、がOCH₃であり、R、とR、が一緒になって-OCH₃、O-を形成し、Xが

【化6】



であり、R、がCH₃であり、mが2であり、nが1であり、oが0であり、pが1である）である。

【0018】阻害活性化合物の分離、精製工程において、および単離化合物の確認において実施したαレセプター結合試験により本発明の化合物がαレセプターの非常に強力なリガンドとして作用することが判明した。本発明者は本発明の化合物が前記従来技術の特許の化合物とは化学的に全く異なるけれどもαレセプターリガンドとして重要な親和性を有していることを見出した。本発明の化合物はこのような活性に起因して、ある種のαレセプター関連の精神障害、主としてストレス、不安、抑うつ、精神病および精神分裂病の治療および予防に潜在的に有用である。

【0019】本発明の化合物はαレセプターに高い親和性を有し、αレセプターに関与するある種の中枢神経系疾病、例えば無酸素症、不安、抑鬱、痙攣、精神分裂病、低酸素症、大脳虚血、精神病、ストレスおよび精神分裂病の治療に有効であることが示唆される。得られた本発明の一般式（1）の化合物は必要に応じて、その医薬上許容される無毒性塩とすることが出来る。

【0020】このような塩としては塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との酸付加塩、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、リンゴ酸、グルタル酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸、マンデル酸、p-トルエンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、メタンホスホン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることが出来る。

【0021】本発明の化合物またはその無毒性塩を医薬として使用するためには、調剤化にあたり1つ又はそれ以上の薬学的に許容されうる賦形剤または担体と組合せた。一般式（1）の化合物または1つの薬理学的に許容されうる塩からなる薬学的組成物とする。本発明による薬学的組成物は、これらに限定されないが、通常、経口

投与、点鼻もしくは点滴を含む注射等の経口投与すればよく、その投与量は投与形態、患者の年齢、体重、性別、症状などによって異なるが、一般的に成人1日当たり0.1mg～500mg程度、好ましくは1～100mgの範囲の日用量で投与することが出来る。

【0022】上記製剤化のための剤形としては錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等が挙げられる。その製造のためにはこれらの製剤に応じた各種担体として賦形剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤などの適当な用材を混合して使用することが出来る。

【0023】

【実施例】次に実施例を挙げ、本発明を更に詳しく説明するが本発明は、これに限定されるものではない。

実施例1. 活性成分としてプロトビンの単離

中国四川省に自生し、民間伝承薬として用いられている中国薬用植物、臺北黃荳（*Corydalis sinensis* (Pall.) Fish）の乾燥植物を室温静置でメタノールで2回抽出し、溶媒を50℃以下で減圧留去して得られた抽出物28gを、MC1 GEL（CHP20P 37-75μ）100g上でメタノール-水の混合二相系の溶媒（組成比は6：4から7：20

3：8：2、メタノール100%まで）を用いて分画し、σレセプター結合阻害活性の1次スクリーニングにかけたところA～Jの10フラクションの中でA及びBフラクション（溶出溶媒組成はメタノール/水=6/4）に試験物質濃度3μg/mlでそれぞれ40%及び50%の結合阻害が見られた。

【0024】フラクションAをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム-メタノール-水の混合溶媒系を用いて分離し、得られたA～Gの7フラクションのうちAフラクションに活性（試験物質濃度3μg/mlで結合阻害率64%）がみられた。前記のBフラクションも同じように分離し、得られた9フラクションのうちCフラクションがTLCにおいて64%阻害率を示したフラクションと同じと判断されたので両方を併せて、再度順相カラムを用いて分離し、フラクションCから結合阻害活性63%（濃度3μg/ml）を示す無色固体として単一化合物が38.7mg得られた。以下に示すデータによりこの化合物は構造既知のプロトビン型アルカロイドのプロトビンと判明した。

【0025】

【表1】

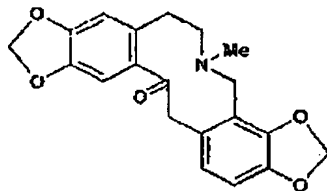
表1

プロトビンのNMR, MS データ

¹³ C-NMR		¹ H-NMR	
¹³ C 化学シフト(ppm)	タイプ	¹ H 化学シフト(ppm)	タイプ
31.8	-CH ₂ -	1.3 (1H)	
41.4	-CH ₃	1.922 (3H, s)	-CH ₃
46.5	-CH ₂ -	2.3 (2H)	
50.8	-CH ₂ -	2.9 (2H)	
57.8	-CH ₂ -	2.6 (2H)	
106.9	O-CH ₂ -O	3.8 (1H)	
101.2	O-CH ₂ -O	5.015 (2H, s)	O-CH ₂ -O
106.7	=CH-	5.941 (2H, s)	O-CH ₂ -O
108.2	=CH-	6.637 (1H, s)	=CH-
110.5	=CH-	6.895 (1H, s)	=CH-
117.9	=C<	8.65 (1H, d, J=7.8Hz)	=CH-
125.1	=CH-	6.68 (1H, d, J=7.8Hz)	=CH-
129.0	=C<		
132.8	=C<		
136.2	=C<		
145.9	=C<		
146.0	=C<		
143.4	=C<		
148.0	=C<		
165.0	>C=O		
EIマスマスペクトル	m/z=353		
CIマスマスペクトル	m/z=354		
高分解能FAB-MS	m/z=354, 1328 (C ₂₀ H ₁₄ NO ₅)		

【0026】

【化7】



【0027】実施例2. プロトビン型アルカロイドのα
レセプター結合阻害活性

実施例1で得られたプロトビンのαレセプターに対する
親和性を測定した。

(A) 測定方法

文献(Proc. Natl. Acad. Sci., vol.83, 8784~8788
(1986), E. Weber et al)に記載の方法に従って、以
下の手順で、本発明の化合物のαレセプター結合阻害能
を測定した。

【0028】Hartley 系雄性モルモット(6週令 日本SL
C)の小脳を除く摘出全脳に、0.32M sucroseを加え、ポリ

トロンホモジナイザーでホモジナイズした。これを 960
×g、10分、2℃で遠心分離し、上清を11,500×g、10
分、2℃で遠心分離した。得られた沈殿に50mM Tris/H
Cl緩衝液(pH7.4)を加えて18,400×g、20分、2℃で遠
心分離し、この沈殿に再び50mM Tris/HCl緩衝液(pH7.
4)を加えたものをポリトロンで軽くホモジナイズし、レ
セプター粗膜分画試料とした。得られた粗膜分画試料は
Lowry 法にてBSA をスタンダードとしてタンパク定量し
た後、チューブに分注して、-80℃で冷凍保存した。こ
れらを用時解凍して使用した。

【0029】得られたレセプター粗膜分画試料(タンパ
ク濃度 0.1~0.15mg/チューブ)と最終濃度 10nM の3H
-DTG([5-3H]-1,3-ジ-α-トリルグアニジン ジ-
[p-rmq-3H]-、[NEN])、および被検薬物を25℃
で90分間反応させた後、これらの反応液を、予め50mM
Tris/HCl緩衝液(pH7.4)に浸しておいたグラスフィルタ
ー(Whatman GF/B 30 グローブ用)を用いて、セルハ
ーバスター(ブランデル社製)にて素早く吸引ろ過し、
氷冷した同 Tris/HCl 緩衝液で3回洗浄した。

【0030】このフィルターをシンチレーションパイプ

ル中に打抜き、シンチレーションカクテル8mlを添加後、一昼夜室温にて放置し、液体シンチレーションカウンタによりこれらの放射活性(cpm)を測定した。総結合量を求めるには、被検薬物に添増を、また非特異的結合量を求めるには最終濃度 100 μ Mの haloperidolを加*

*えて同様に測定した。それぞれ全結合量から非特異的結合量を差し引いて特異的結合量とし、下式により被検薬物の σ レセプター結合阻害率を求めた。

[0031]

[数1]

$$\frac{(\text{コントロールの特異的結合量}) - (\text{被検物質の特異的結合量})}{(\text{コントロールの特異的結合量})} \times 100$$

【0032】また濃度の対数値を縦軸に、非抑制率に対する抑制率の割合の対数値を横軸においた Hill plotを作成した。これよりそれぞれの IC_{50} 値(放射性リガンドのレセプターへの結合を50%阻害する薬物濃度)を算出した。実施例1で得られたプロトビンの IC_{50} は8.5 μ Mである。

【0033】

【発明の効果】本発明に関わる一般式(1)のプロト※

※ピン型アルカロイドは σ レセプターに親和性を有することから σ レセプターに関する疾病、例えば精神分裂病、うつ病、不安症及び脳血管障害、老年期行動の治療、神経変性疾患であるアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病などの認識機能障害及び運動機能障害の治療に有用である。さらに薬物乱用(麻薬、覚醒剤、アルコール、向精神薬、マリファナなど)による依存症の治療に有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F i	キーワード(参考)
A61P 25/24		A61K 31/00	626L
25/28			626N
25/30			626P
25/08			626B
43/00			643D
// C07D 491/153		C07D 491/153	
(C07D 491/153			
225:00			
317:00)			
(72)発明者 川辺 紀雄	神奈川県鎌倉市手広1111番地 京レ株式会社基礎研究所内	(72)発明者 フ シャオホン	中華人民共和国, スーツァンセン, チェン
(72)発明者 花村 秀子	神奈川県鎌倉市手広1111番地 京レ株式会社基礎研究所内	ドウス, レンミンナンルー 4-9	
(72)発明者 チィエン ジェン	中華人民共和国, スーツァンセン, チェン	ドウス, レンミンナンルー 4-9	
ドウス, レンミンナンルー 4-9		Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB22 GA17 MA01	
		MA04 NA14 ZA02 ZA12 ZA15	
		ZA18 ZA22 ZC39 ZC41	